Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 40 del 18 febbraio 1986 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

# GAZZETTA UFFICIALE
## DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — Roma - Martedì, 18 febbraio 1986 — SI PUBBLICA NEL POMERIGGIO DI TUTTI I GIORNI MENO I FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 7

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 3 gennaio 1986.

**Istruzioni concernenti la utilizzazione della procedura «multi-stato» di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali prevista dalla direttiva n. 83/570/CEE, nonché le documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione.**

# SOMMARIO

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 3 gennaio 1986. — *Istruzioni concernenti la utilizzazione della procedura « multi-stato » di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali prevista dalla direttiva 83/570/CEE, nonché le documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione .* Pag. 5

ALLEGATO — Avviso ai richiedenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali negli stati membri della Comunità europea, sull'impiego della nuova procedura « multi-stato » istituita con la direttiva del consiglio n. 83/570/CEE:

I. Introduzione . » 9

II. Scopo e portata della nuova procedura « multi-stato » (CSM) . » 9

III. Domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuove specialità medicinali e domande semplificate » 9

IV. Inoltro della domanda « multi-stato » » 10

V. Forma di presentazione della domanda « multi-stato » » 11

VI. Casi in cui è richiesto un parere del C.S.M. » 13

VII. Esame di decisioni nazionali divergenti » 13

VIII. Osservazioni scritte ed audizioni orali » 13

IX. Elenco delle note esplicative comunitarie relative all'esecuzione di prove sperimentali sulle specialità medicinali » 14

*Allegato I* — Forma di presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali » 15

*Allegato II* — Elaborazione delle relazioni degli esperti presentate dal richiedente. Modulo per la relazione dell'esperto per la documentazione analitica e di tecnica farmaceutica. Modulo per la relazione dell'esperto per la documentazione farmaco-tossicologica. Modulo per la relazione dell'esperto per la documentazione clinica » 18

# LEGGI E DECRETI

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 3 gennaio 1986.

**Istruzioni concernenti la utilizzazione della procedura « multi-stato » di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali prevista dalla direttiva n. 83/570/CEE, nonché le documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione.**

IL MINISTRO DELLA SANITA'

Visti gli articoli 161 e seguenti del testo unico delle leggi sanitarie approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, e successive modificazioni;

Visto il regolamento sulle specialità medicinali approvato con regio decreto 3 marzo 1927, n. 478;

Vista la legge 13 marzo 1958, n. 296;

Visto l'art. 6 della legge 23 dicembre 1978, n. 833;

Viste le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE e 83/570/CEE, approvate dal Consiglio delle Comunità europee rispettivamente il 26 gennaio 1965, il 20 maggio 1975, il 20 maggio 1975 e il 26 ottobre 1983;

Viste le proprie circolari n. 50 del 1° aprile 1965, n. 54 *bis* del 30 marzo 1967, n. 19 del 30 gennaio 1970, n. 147 del 27 ottobre 1972, n. 77 del 6 settembre 1975, relative alla istruttoria tecnica delle domande di registrazione di specialità medicinali e alle documentazioni da allegare a corredo delle domande medesime;

Considerato che la citata direttiva 83/570/CEE ha modificato le disposizioni — già oggetto delle circolari ministeriali n. 83 del 28 dicembre 1977 e n. 67 del 24 luglio 1978 — contenute nella direttiva 75/319/CEE, sul rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo una particolare procedura, in breve definita « multi-stato »;

Considerato, altresì, che il comitato delle specialità medicinali della Comunità economica europea ha approvato un documento diretto ad illustrare agli interessati la predetta procedura « multi-stato »;

Ritenuto opportuno rendere noto il documento di cui trattasi, al fine di consentire ad ogni interessato di avvalersi agevolmente della procedura « multi-stato » di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali;

Rilevato che il predetto documento (intitolato « Avviso ai richiedenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali negli stati membri della Comunità europea, sull'impiego della nuova procedura « multi-stato » istituita con la direttiva del Consiglio 83/570/CEE ») contiene istruzioni di dettaglio, desunte dalle richiamate direttive, applicabili anche alla presentazione di domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali secondo la normale procedura nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Chi intende avvalersi della procedura « multi-stato » di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, di cui agli articoli 9 e seguenti della direttiva 75/319/CEE, come modificati dalla direttiva 83/570/CEE, deve attenersi alle istruzioni contenute nell'« Avviso » allegato al presente decreto.

Art. 2.

Le prescrizioni contenute nel capitolo III (« Domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuove specialità medicinali e domande semplificate »), nel capitolo V (« Forma di presentazione della domanda « multi-stato ») e negli allegati I e II dell'« Avviso » annesso al presente decreto, si applicano, altresì, a tutte le domande volte ad ottenere, secondo la procedura nazionale, l'autorizzazione all'immissione in commercio (registrazione) di specialità medicinali per uso umano.

I competenti uffici ed organi del Ministero della Sanità, nel valutare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, terranno conto, oltreché delle disposizioni contenute nelle direttive CEE 65/65, 75/318, 75/319 e 83/570, delle note esplicative comunitarie relative all'esecuzione di prove sperimentali sulle specialità medicinali elencate nel capitolo IX del richiamato « Avviso ».

Il presente decreto, completo di allegato, sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 3 gennaio 1986

*Il Ministro*: DEGAN

# *ALLEGATO*

III/158/85-II

## COMMISSIONE DELLE COMUNITA' EUROPEE

DIREZIONE GENERALE MERCATO INTERNO E AFFARI INDUSTRIALI

## AVVISO AI RICHIEDENTI

*di un'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali negli Stati membri della Comunità europea, sull'impiego della nuova procedura «multi-stato» istituita con la direttiva del Consiglio n.* 83/570/*CEE.* (Settembre 1985).

La presente nota, che non è giuridicamente vincolante, è stata elaborata dal comitato per le specialità medicinali (CSM) di concerto con le autorità competenti degli Stati membri, nell'intento di fornire una guida di carattere generale sull'impiego della nuova procedura multi-stato per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Qualora sussistano dubbi, si dovrà fare riferimento alle direttive comunitarie concernenti la materia.

### I. *Introduzione*

A partire dal 1977 i responsabili della immissione in commercio di specialità medicinali hanno potuto avvalersi di una procedura alternativa per ottenere l'autorizzazione a commercializzare i loro prodotti negli Stati membri della Comunità europea: invece di inoltrare richieste separate direttamente alle autorità competenti di ogni Stato membro nel quale si intendeva commercializzare il prodotto, è stata loro concessa la facoltà d'inoltrare una domanda comune per 5 o più Stati membri tramite il Comitato per le Specialità Medicinali (d'ora innanzi designato con la sigla CSM) istituito presso la Commissione delle Comunità europee, dopo aver ottenuto l'autorizzazione alla immissione in commercio in uno Stato membro.

L'entrata in vigore nel novembre 1985 della direttiva del Consiglio 83/570/CEE comporta notevoli modifiche delle procedure comunitarie: il numero minimo negli Stati membri al quale può venire indirizzata una domanda comune viene ridotto da 5 a 2 e gli Stati membri cui tale richiesta è diretta devono tenere nel debito conto l'autorizzazione inizialmente concessa da un altro Stato membro.

Il presente avviso descrive l'iter amministrativo da seguire per richiedere un'autorizzazione alla immissione in commercio (designata d'ora innanzi con la sigla A.I.C.), mediante la nuova procedura comunitaria, e fornisce una guida di carattere generale circa le modalità di presentazione di una tale domanda.

Il presente avviso annulla e sostituisce quelli precedentemente pubblicati nella «Gazzetta Ufficiale» delle Comunità europee («Gazzetta Ufficiale» n. C 302 del 15 dicembre 1977, pag. 6 e «Gazzetta Ufficiale» n. C 162 del 2 luglio 1980, pag. 3).

Nell'ambito degli Stati membri della Comunità europea la normativa che disciplina l'immissione sul mercato di specialità medicinali ad uso umano è stata armonizzata in ampia misura. Tale normativa, applicabile tanto alle richieste di A.I.C. inoltrate con procedure esclusivamente nazionali quanto a quelle inoltrate con procedure comunitarie, è contenuta nei seguenti atti:

Direttiva del Consiglio 65/65/CEE del 26 gennaio 1985, riguardante le specialità medicinali («Gazzetta Ufficiale» n. 22 del 9 febbraio 1965);

Direttiva del Consiglio 75/318/CEE del 20 maggio 1975, riguardante le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali («Gazzetta Ufficiale» n. L 147 del 9 giugno 1975);

Direttiva del Consiglio 75/319/CEE del 20 maggio 1975, riguardante le specialità medicinali («Gazzetta Ufficiale» n. L 147 del 9 giugno 1975);

Direttiva del Consiglio 83/570/CEE del 26 ottobre 1983, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE riguardanti le specialità medicinali («Gazzetta Ufficiale» n. L 332 del 28 novembre 1983);

Raccomandazione del Consiglio 83/571/CEE del 26 ottobre 1983, relativa alle prove per l'immissione sul mercato delle specialità medicinali («Gazzetta Ufficiale» n. L 332 del 28 novembre 1983);

Direttiva del Consiglio 78/25/CEE del 12 dicembre 1977, relativa alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione («Gazzetta Ufficiale» L 11 del 14 gennaio 1978).

I suddetti testi possono essere acquisiti presso gli uffici nazionali di vendita delle pubblicazioni ufficiali o presso «l'Office des publications officielles des Communautés européennes», L-2985 Luxembourg, tel. 490081 conto corrente postale: 19 190-81, conto corrente bancario B.I.L. 8-109/6003/200; Citibank Brussels: 570-1121200-35; Sogenal Luxembourg: 04-3-2600-490226. (*)

Un opuscolo intitolato «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea» contiene il testo completo di tutte le disposizioni comunitarie, relative alla materia in questione, pubblicate prima del 1° gennaio 1985. Tale opuscolo è disponibile presso gli stessi indirizzi (rif. ISBN-92-825-4533-4; n. del catalogo CEE: CB-41-84-515-IT-C).

### II. *Scopo e portata della nuova procedura «multi-stato» (CSM)*

Le disposizioni giuridiche che disciplinano la nuova procedura comunitaria, denominata d'ora innanzi «procedura multi-stato», figurano nel capitolo III della direttiva 75/319/CEE, modificata dalla direttiva 83/570/CEE. Se necessario, le domande dovranno essere aggiornate per renderle conformi alle norme vigenti al momento del loro inoltro.

Lo scopo principale della procedura multi-stato è quello di rendere più facile per chi abbia già ottenuto un'A.I.C. in uno degli Stati membri ottenerne un'altra per il prodotto in questione in due o più degli altri Stati membri. Sulla base della stessa documentazione completa e tenendo nel debito conto l'A.I.C. concessa inizialmente dall'altro Stato membro, le competenti autorità degli Stati membri cui è rivolta la domanda hanno 120 giorni per presentare eventuali obiezioni motivate al C.S.M. Se entro tale termine non vengono presentate obiezioni l'A.I.C. si considera concessa da parte di ciascuno Stato membro interessato ed il richiedente ne viene informato. Qualora vengano presentate una o più obiezioni il problema è deferito al CSM che esamina i motivi di tali obiezioni nonché qualunque spiegazione, scritta o orale, fornita dal richiedente prima di emettere il proprio parere motivato, di norma entro un termine di 60 giorni.

Tale parere è trasmesso agli Stati membri interessati, che dispongono di ulteriori 60 giorni per decidere la propria linea d'azione in rapporto al parere del Comitato e per informare il CSM della propria decisione.

Per alcune categorie di specialità medicinali non è possibile far ricorso alla procedura in questione perché tali prodotti non rientrano nella sfera d'applicazione delle direttive comunitarie: è il caso di vaccini, tossine, sieri, specialità medicinali a base di sangue umano o suoi componenti, isotopi radioattivi e prodotti omeopatici (art. 34 della direttiva 75/319/CEE).

Inoltre, la domanda di A.I.C. con la procedura «multi-stato» deve riferirsi ad una specialità medicinale autorizzata da uno Stato membro conformemente ai criteri stabiliti dalle direttive comunitarie. Le specialità medicinali commercializzate in base a precedenti normative nazionali esulano quindi dall'ambito delle nuove procedure a meno che le loro caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia siano state riesaminate conformemente all'articolo 39 della direttiva 75/319/CEE.

### III. *Domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuove specialità medicinali e domande semplificate.*

La procedura «multi-stato» può venir utilizzata non soltanto per le richieste relative a nuove specialità medicinali ma anche per le domande semplificate inoltrate in base a quanto disposto dal punto 3 dell'articolo 4 della direttiva 65/65/CEE. Tuttavia il fatto di avvalersi della procedura multi-stato per

---

(*) Nel settembre 1984 la commissione delle Comunità europee ha presentato una serie di proposte volte a modificare alcuni dei testi sopra menzionati (cfr. «Gazzetta Ufficiale» n. 293 del 5 novembre 1984). Tali proposte avrebbero dovuto essere discusse dal Consiglio nel corso del 1985; informazioni in merito allo stadio attuale dei lavori possono ottenersi dal segretariato del CSM, il cui idirizzo è fornito più avanti nella sezione III.

inoltrare domande semplificate può dare origine a particolari difficoltà. Più specificamente si attira l'attenzione dei richiedenti su quattro punti:

i) Il fatto che in uno stato membro una determinata sostanza sia abbastanza nota da rendere accettabile una domanda semplificata non comporta necessariamente che la stessa situazione sussista in tutti gli altri Stati membri: in alcuni possono mancare esperienze relative all'impiego medicinale del farmaco in questione e può quindi venire richiesta una documentazione completa.

ii) Le relazioni degli esperti presentate unitamente ad una domanda semplificata devono indicare chiaramente i motivi che giustificano l'impiego di una documentazione bibliografica secondo le condizioni stabilite dalla direttiva 75/318/CEE (cfr art. 2, lettera *c*) di detta direttiva).

iii) Le disposizioni della direttiva del consiglio 75/318/CEE riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici relativi alla sperimentazione delle specialità medicinali si applicano per analogia ai riferimenti a dati bibliografici presentati in base all'articolo 4, punto 8 della direttiva 65/65/CEE (cfr. art. 1 della direttiva 75/318/CEE).

iv) Qualora si riveli necessario devono essere effettuati studi relativi alla biodisponibilità del prodotto (allegato alla direttiva 75/318/CEE modificata, parte 3, capitolo II A, paragrafo 5).

IV. *Inoltro della domanda « multi-stato »*

Il responsabile della immissione in commercio di una specialità medicinale inoltra le domande direttamente alle autorità competenti di ciascuno dei due o più Stati membri interessati, facendo riferimento alla procedura prevista dal capitolo III della direttiva 75/319/CEE modificata dalla direttiva 85/570/CEE

Ogni domanda dovrà essere corredata dai documenti di cui agli articoli 4, 4-bis e 4-ter della direttiva 65/65/CEE.

Il richiedente dovrà anche attestare che ogni fascicolo è identico a quello accettato inizialmente dal primo Stato membro o, se necessario, specificare le documentazioni aggiunte o le modifiche eseguite.

Il richiedente dovrà inoltre indicare se in qualsiasi altro Stato membro sia stata inoltrata, ed eventualmente accolta, una domanda volta a rendere possibile l'immissione in commercio della specialità medicinale in questione per mezzo di procedure nazionali.

Il richiedente notifica al segretariato del CSM l'inoltro di una domanda « multi-stato » indicando gli Stati membri interessati e le date alle quali i fascicoli sono stati loro inviati, e trasmette inoltre al CSM una copia dell'autorizzazione rilasciata dal primo Stato membro corredata da un riassunto delle caratteristiche del prodotto in questione approvato da tale Stato (art. 4-ter lettera *b*) della direttiva 65/65/CEE).

Il richiedente dovrà inoltre informare le competenti autorità dello Stato membro che ha rilasciato l'autorizzazione iniziale in merito alla propria domanda ed alle eventuali variazioni apportate al fascicolo originale. Le autorità in questione potranno esigere che il richiedente fornisca le informazioni e le documentazioni necessarie per consentire loro di controllare che il fascicolo inoltrato secondo la procedura « multi-stato » risulti identico a quello in base al quale hanno originariamente preso la loro decisione.

Non appena tutti gli Stati membri interessati abbiano confermato di aver ricevuto la domanda il segretariato notifica ad essi ed al richiedente la data d'inizio del periodo di 120 giorni di cui all'articolo 9, par. 3 della direttiva 75/319/CEE modificata.

Le attività del CSM non danno luogo al pagamento di alcun onorario specifico, ma le tasse nazionali di registrazione rimangono esigibili conformemente alla normativa dello Stato membro interessato.

In conformità all'articolo 13 della direttiva 75/319/CEE, come modificata, non appena viene inoltrata una domanda « multi-stato » le autorità competenti dello Stato membro che ha accolto la domanda iniziale dovranno trasmettere una copia di ogni rapporto di valutazione relativo al prodotto in questione agli Stati membri interessati dalla domanda. Si raccomanda quindi vivamente a coloro che presentano una domanda « multi-stato » di mettersi tempestivamente in contatto con tali autorità affinché adottino i provvedimenti amministrativi necessari a garantire che le traduzioni del rapporto di valutazione eventualmente necessarie, in una o più lingue accettabili per i paesi interessati dalla richiesta, siano disponibili al momento in cui inoltrano formalmente la domanda stessa. E' previsto che il richiedente si assuma l'onere del pagamento della traduzione del rapporto di valutazione necessario per l'esame della sua domanda. Per ridurre al minimo tali spese tutte le autorità competenti, ad eccezione di quelle francesi, si sono dichiarate disposte ad accettare una versione inglese dei rapporti ufficiali di valutazione qualora questi ultimi non siano disponibili nelle rispettive lingue nazionali.

9. La denominazione, l'indirizzo, il numero di telex e quello di telefono della autorità competenti degli Stati membri sono i seguenti:

Belgio:

Ministère de la Santé publique
Inspection générale de la Pharmacie
Cité Administrative, Quartier Vésale
1010 Bruxelles

Tel.: (2) 210.49.00 e 210.49.01

Telex: 25.768 MVGSPF B

Danimarca:

Sundhedsstyrelsen, Farmaceutiske Laboratorium
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tel.: (2) 94.37.73

Telex: 35333 IPHARM DK

Germania:

Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes
Seestr. 10
D-1000 Berlin 65

Tel.: (30) 450.22.03

Telex: 183310 BGESA D

Francia:

Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale
Direction de la Pharmacie et du Médicament
1, place de Fontenoy
F-75700 Paris

Tel.: 567.55.44

Telex: 250011 SANTSEC F

Grecia: E.O.F. (National Drug Organisation)
Voulis Str. 4
Athens 10562
Tel.: 323.09.11
Telex: 223514

Irlanda: National Drugs Advisory Board
63-64 Adelaide Road
Dublin 2
Tel.: 76.49.71 - 7
Telex: 90542

Italia: Ministero della Sanità
Servizio Farmaceutico
Viale della Civiltà Romana, 7
I-00144 ROMA, EUR
Tel. (6) 592.58.63 e 592.58.24
Telex: 610453 MINSAN I

Lussemburgo: Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Medicaments
10, rue C.M. Spoo
L-2546 Luxembourg
Tel.: (352) 4.08.01
Telex: 2546 SANTE LU

Paesi Bassi: Collage ter beoordeling van geneesmiddelen
P.O. Box 5811
NL-2280 HV Rijswijk
Tel.: (70) 94.95.05
Telex: 32691 VMRWK NL

Regno Unito Department of Health and Social Security
Medicines Division
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London SW85NQ
Tel.: (1) 720.21.88
Telex: 883669 DHSSHQ G

L'indirizzo del segretariato del CSM è il seguente:

D.G. III A 3 « Pharmaceuticals, veterinary medicines »
Commission of the European Communities
Rue de la Loi 200
B-1049 Brussels
Tel.: 235.51.80 / 235.69.35
Telex: 21.877 COMEU B

V. *Forma di presentazione della domanda « multi-stato »*

1. *Ordine di presentazione e contenuto del fascicolo*

Indicazioni particolareggiate sulla forma di presentazione delle differenti sezioni di una domanda « multi-stato » sono fornite nell'allegato I. Benché giuridicamente non vincolanti, tali indicazioni sono state preparate di concerto con le autorità competenti di tutti gli Stati membri nell'intento di agevolare l'esame delle richieste stesse.

2. *Relazioni degli esperti*

Conformemente all'articolo 2 della direttiva 75/319/CEE la parte farmaceutica, quella tossico-farmacologica e quella clinica del fascicolo completo devono contenere, ciascuna, una relazione di esperti.

E' importante fare notare che una relazione di esperti ben preparata agevola notevolmente l'esame critico del fascicolo svolto dalle autorità competenti e contribuisce così ad un celere disbrigo delle domande. Per queste ragioni è opportuno curare in modo particolare la preparazione di dette relazioni seguendo le indicazioni fornite nell'allegato II.

Qualora esistano delle note esplicative comunitarie applicabili all'esecuzione di prove ed esperimenti su una specialità medicinale, l'esperto ne dovrebbe tener conto nel predisporre la rlazioine discutendo e giustificando ogni scostamento da tali « guideline ». Un elenco delle note esplicative attualmente disponibili figura nella sezione IX del presente avviso.

3. *Riassunti del fascicolo*

Qualora uno Stato membro cui è stata presentata la domanda esiga, oltre alla copia del fascicolo completo, anche la presentazione di copie del riassunto del fascicolo stesso, queste ultime devono comprendere il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente (articolo 4-bis, lettera *a*) della direttiva 65/65/CEE modificata) e le relazioni degli esperti concernenti le tre parti del fascicolo (farmaceutica, tossico-farmacologica e clinica) (1).

4. *Numero delle copie e lingue accettate*

Le informazioni riguardanti il numero di copie della domanda da presentare alle autorità di ogni Stato membro e le lingue in cui tale domanda andrà redatta figurano nella tabella della pagina seguente. In alcuni casi eccezionali le autorità nazionali potranno richiedere ulteriori copie della domanda.

5. *Campioni*

Conformemente all'articolo 4, secondo capoverso, punto 9 della direttiva 65/65/CEE, modificata, in ogni fascicolo completo presentato andrà inserito un campione o esemplare della confezione destinata alla vendita della specialità in questione insieme con un foglietto illustrativo, qualora sia previsto che esso sia allegato alla specialità stessa.

Inoltre, per l'applicazione pratica di quanto stabilito dall'articolo 4 della direttiva 75/319/CEE, in Belgio, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo e Paesi Bassi è previsto che campioni dei principi attivi e del prodotto finito vengano sistematicamente forniti alle competenti autorità. La legislazioine belga prevede inoltre che vengano forniti campioni anche degli altri materiali di partenza per i quali il richiedente ha presentato una monografia. In altri casi i campioni andranno forniti su richiesta delle competenti autorità

(1) Per le richieste relative al Regno Unito, tuttavia, la relazione analitica dovrà essere separata dalle altre due.

TABELLA

NUMERO DI COPIE E LINGUE ACCETTABILI

| Numero di copie | Belgio (*) | Danimarca | Germania | Francia (**) | Grecia | Irlanda | Italia | Lussemburgo | Paesi Bassi | Regno Unito | CSM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fascicoli completi** . . . . . . . . . . | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 6 | 1 |
| **Parte** II Farmaceutica . . . . . . . . | + 2 | | | + 3 | | | | + 1 | | + 14 | |
| Riassunti del fascicolo . . . . . . . . | 20 | 1 | 8 | 50 | 5 | 3 | 10 | 1 | 4 | 6 | 11 |

| **Lingue** | Belgio | Danimarca | Germania | Francia | Grecia | Irlanda | Italia | Lussemburgo | Paesi Bassi | Regno Unito | CSM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| In linea di principio . . . . . . . . . | francese o olandese | danese | tedesco | francese | greco | inglese | italiono | francese | olandese | inglese | inglese o francese |
| Altre lingue accettate per: | | | | | | | | | | | |
| Parte II Farmaceutica . . . . . . . | tedesco o inglese | inglese | inglese | | inglese | | | tedesco o inglese | tedesco o inglese o francese | | |
| Parte III Tossicofarmacologica . . . / Parte IV Clinica . . . . . . . . . | tedesco o inglese | inglese | inglese | dati grezzi in inglese (***) | inglese | | inglese o francese | tedesco o inglese | tedesco o inglese o francese | | |
| Riassunti del fascicolo e relazioni degli esperti | tedesco o inglese | inglese | inglese | | inglese | | inglese o francese | tedesco o inglese | tedesco o inglese o francese | | |

(*) In Belgio sono richieste due copie addizionali della parte III (g).
(**) In Francia è richiesta una copia aggiuntiva della parte III « Tossicologia ».
(***) In Francia questi dati grezzi sono accettati qualora siano accompagnati da un riepilogo molto particolareggiato e preciso in francese che contenga, in particolare, riferimenti alle pagine in cui figurano i dati in questione.

VI. *Casi in cui è richiesto un parere del C.S.M.*

Come si è già accennato, il parere del C.S.M. non è richiesto per ogni domanda « multi-stato ». Se nessuno Stato membro presenta obiezioni motivate nel periodo di 120 giorni accordato per l'esame delle domande a livello nazionale si considera che ciascuno degli Stati membri interessati abbia concesso l'autorizzazione alla immissione sul mercato.

Qualora tuttavia uno o più degli Stati membri interessati presentino obiezioni motivate sulla domanda entro i 120 giorni, tali obiezioni sono notificate in modo formale al richiedente dalle autorità interessate e la questioine viene deferita al C.S.M. perché esprima un parere. In tal caso il richiedente, dopo aver ricevuto le obiezioni motivate formulate da uno Stato membro, deve inviare quanto prima al segretariato del Comitato una copia completa della domanda con 11 copie dei riassunti. Anche se il fascicolo completo può essere presentato in inglese o francese, il lavoro del Comitato risulterebbe enormemente agevolato se le copie dei riassunti fossero rese disponibili tanto in inglese quanto in francese. Contemporaneamente le copie di eventuali rapporti di valutazione saranno diffuse tra tutti gli Stati membri.

Il Comitato dovrà fornire il proprio parere entro 60 giorni dalla data in cui la questione è stata ad esso deferita, e cioè dalla data di scadenza del periodo di 120 giorni accordato per esaminare le richieste a livello nazionale. Dopo aver ricevuto le obiezioni motivate espresse da uno Stato membro il segretariato del Comitato notificherà, non appena possibile, al richiedente la data in cui il Comitato intende prendere in esame la sua domanda ed il termine ultimo entro il quale egli potrà presentare eventuali osservazioni scritte in conformità con l'articolo 14 della direttiva 75/319/CEE modificata. E' parimenti possibile richiedere un'audizione in cui presentare oralmente tali osservazioni al Comitato. Qualora il richiedente ritenga che la data proposta dal Comitato per l'esame della sua domanda non fornisca tempo sufficiente a preparare le sue osservazioni potrà domandare che il suddetto esame venga rinviato ad una riunione successiva. Attualmente il Comitato si riunisce ogni due-tre mesi.

Il parere motivato del C.S.M. riguarda esclusivamente i motivi delle obiezioni espresse dagli Stati membri interessati. Il parere del Comitato o, in caso di mancato consenso, quelli dei suoi membri, vengono immediatamente notificati al richiedente ed agli Stati membri.

I pareri del C.S.M. non sostituiscono le decisioni nazionali. Entro 60 giorni dalla ricezione di tale parere tuttavia gli Stati membri interessati dovranno decidere quale seguito dare al suddetto parere e informarne il Comitato. Gli Stati membri devono tenere informato il Comitato circa il seguito dato al parere di cui sopra sino al momento in cui viene adottata una decisione definitiva.

Conformemente all'articolo 214 del trattato CEE e dall'articolo 19 del suo regolamento interno le deliberazioni del C.S.M. e tutti i documenti presentati sono considerati riservati.

VII. *Esame di decisioni nazionali divergenti*

Quando l'impiego di una determinata specialità medicinale è stato autorizzato in uno o più Stati membri, e l'autorizzazione per il prodotto in questione è stata rifiutata o sospesa, oppure il prodotto stesso è stato ritirato dal commercio in uno o più degli altri Stati membri, l'articolo 11 della direttiva 75/319/CEE modificata, dà facoltà ad uno Stato membro od alla Commissione di deferire la questione al C.S.M. perché esprima un parere. Il parere del Comitato, che va fornito entro 60 giorni, riguarderà i motivi in base ai quali l'autorizzazione alla immissione in commercio per la specialità medicinale in esame è stata sospesa, rifiutata o ritirata; il Comitato potrà invitare il responsabile della immissione in commercio del prodotto ad esporre di fronte al Comitato stesso le proprie ragioni, per iscritto o di persona.

VIII. *Osservazioni scritte ed audizioni orali*

Le osservazioni scritte e le audizioni orali hanno lo scopo:

di consentire al richiedente di presentare le proprie osservazioni in merito alle obiezioni motivate espresse da uno o più degli Stati membri interessati dalla domanda, qualora trattisi di domande di A.I.C. « multi-stato » presentate in base all'articolo 9 della direttiva 75/319/CEE modificata.

di consentire al responsabile della immissione sul mercato del prodotto in questione di presentare le proprie osservazioni in merito ai motivi forniti da uno o più Stati membri per rifiutare, ritirare o sospendere l'A.I.C., nel caso di questioni deferite al Comitato in base all'articolo 11 della direttiva 75/319/CEE modificata e qualora il Comitato ritenga opportuno.

I richiedenti che facciano ricorso alla procedura « multistato » devono tener presente che le osservazioni orali o scritte sono presentate al C.S.M. in quanto organismo unico composto da rappresentanti di tutti gli Stati membri della Comunità, e non soltanto di quelli interessati alla richiesta. Anche se le autorità nazionali non direttamente interessate alla richiesta non avranno necessariamente preso visione del fascicolo completo esse avranno non di meno potuto esaminare i riassunti di tale fascicolo, le obiezioni motivate degli Stati membri direttamente interessati alla richiesta e tutti i rapporti di valutazione eventualmente disponibili.

Per consentire al C.S.M. di concentrarsi sulle importanti questioni relative all'accettabilità di una specialità medicinale sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, si consiglia ai richiedenti che facciano uso della procedura « multistato » di operare in modo da risolvere le obiezioni di minor conto, ed in particolare di quelle riguardanti la parte analitica del fascicolo, affrontandole direttamente con le autorità competenti interessate e se possibile prima della data in cui il Comitato esaminerà la richiesta.

Le osservazioni scritte dovranno essere inviate direttamente a tutti i membri del C.S.M., i cui indirizzi sono stati forniti in precedenza, con copia al segretariato del Comitato, e dovranno pervenire almeno dieci giorni prima della riunione. Per quanto concerne le lingue in cui le osservazioni andranno redatte valgono i principi enunciati per la presentazione dei riassunti delle tre parti del fascicolo (si veda la tabella precedente). E' quindi opportuno rilevare che sarà di norma necessario fornire le eventuali osservazioni tanto in inglese quanto in francese. Eventuali osservazioni scritte dovranno riportare il nome della specialità in questione, la sua composizioine in termini di principi attivi nonché il nome e l'indirizzo del responsabile della immissione in commercio del prodotto. Benché attualmente il C.S.M. non desideri stabilire regole procedurali formali relative alle audizioni orali, le seguenti note generali possono servire da guida. Si tenga presente che esse saranno necessariamente soggette a revisioni per trarre profitto dalle esperienze compiute; si consiglia alle persone che considerino la possibilità di avvalersi di un'audizione orale di chiedere consigli al segretariato già nelle fasi iniziali della procedura.

*i*) E' importante che coloro che si preparano ad un'audizione o vi prendono parte tengano presente che le discussioni del comitato sono plurilingue e che ciò determina la necessità di un'interpretazione tecnica simultanea nel corso dell'audizione stessa. Per questo motivo sarà meglio presentare per iscritto le osservazioni relative ad argomenti di natura spiccatamente tecnica o scientifica.

*ii*) Qualsiasi nuovo documento scritto da impiegare in relazione ad un'audizione dovrà essere distribuito ai membri del C.S.M. prima della riunione. Il segretariato richiederà inoltre, per gli interpreti, dieci copie aggiuntive di qualunque documento citato estesamente.

*iii*) A richiesta potranno venire resi disponibili dei sussidi audiovisivi; le persone che si preparano per un'audizione dovranno far presenti le loro esigenze in materia al segretariato. Qualora risulti opportuno, si dovranno mettere anticipatamente a disposizione del segretariato copie stampate del materiale utilizzato.

*iv)* Senza con ciò voler determinare formalmente un limite di tempo, il C.S.M. ritiene che, di norma, un'ora dovrebbe essere sufficiente ad esaurire tanto gli argomenti della società quanto le domande del Comitato. In relazione alle questioni sollevate nelle obiezioni motivate degli Stati membri sarà in genere opportuno che la società interessata sia rappresentata da un numero di persone variabile da uno a quattro.

*v)* Le persone che partecipano ad un'audizione dovranno indicare con il debito preavviso al segretariato la lingua in cui intendono esprimersi, cosicché sia possibile provvedere al servizio di traduzione simultanea.

*vi)* Le persone che partecipano ad un'audizione potranno presentare i loro argomenti in qualunque modo ritengano opportuno; si consiglia tuttavia di non sprecare tempo in osservazioni non pertinenti alle obiezioni motivate degli Stati membri nei confronti di una richiesta di A.I.C. oppure ai motivi addotti dagli Stati membri per rifiutare, sospendere o ritirare un A.I.C.

*vii)* Una volta che i rappresentanti della società interessata abbiano presentato i loro argomenti il presidente accorderà ai membri del C.S.M. la facoltà di porre domande. Ai rappresentanti della società sarà in seguito richiesto di ritirarsi mentre il Comitato discute per emettere un parere, che verrà comunicato per iscritto alla società in questione.

IX. *Elenco delle note esplicative comunitarie relative all'esecuzione di prove sperimentali sulle specialità medicinali* (in vigore al 1° luglio 1985)

A) *Prove tossicologiche.*

1. Studio della tossicità per somministrazioni ripetute (1)
2. Studio degli effetti sulla funzione riproduttiva (1).:
3. Potere cancerogeno (1).
4. Studio della farmacocinetica e del metabolismo negli animali sotto il profilo della sicurezza.
5. Studio della tossicità per somministrazione unica (2).
6. Sperimentazione dei prodotti medicinali dal punto di vista del loro potere mutageno (2).

B) *Prove di efficacia*

1. Associazioni di sostanze medicinali.
2. Glicosidi cardiaci (2).
3. Sperimentazioine clinica degli anticoncezionali (2).
4. Informazioni per le donne che fanno uso dei contraccettivi orali (2).
5. Fogli illustrativi per i farmaci antimicrobici (2).
6. Requisiti in materia di prove cliniche per farmaci destinati ad un impiego prolungato (2).
7. Prodotti antinfiammatori non steroidei per la terapia delle affezioni croniche (2).
8. Farmaci antiepilettici/anticolvulsivanti (2).
9. Studio della biodisponibilità (2).
10. Sperimentazioni cliniche relative alle specialità medicinali impiegate per il trattamento delle arteriopatie periferiche croniche (2).
11. Studio della farmacocinetica nell'uomo (2).

---

(1) Nota adottata dal Consiglio e inserita nella raccomandazione del Consiglio 83/571/CEE del 26 ottobre 1983 relativa ale prove per l'immissione sul mercato delle specialità medicinali (« Gazzetta Ufficiale » L 332 del 28 novembre 1983, pag. 11).

(2) Nota accettata dal comitato per le specialità medicinali ed inserita nella proposta della Commissione del 25 settembre 1984 per una raccomandazione del Consiglio relativa alle prove per l'immissione sul mercato delle specialità medicinali (COM(84) 437 def., « Gazzetta Ufficiale » C 293 del 5 novembre 1984, pag. 8).

ALLEGATO I

## FORMA DI PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE DI AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Parte I: *Informazioni generali.*

Parte I A: *Dati amministrativi.*

1. Nome della specialità medicinale.
2. Forma farmaceutica (inclusa la via di somministrazione), dosaggio e confezione.
3. Nome o ragione sociale ed indirizzo del richiedente.

4a. Nome ed indirizzo della ditta responsabile dell'immissione in commercio del prodotto.

4b. Nome (i) ed indirizzo (i) del fabbricante (dei fabbricanti) cui è devoluta la produzione (inclusa una descrizione delle fasi da ciascuno di essi svolte).

5. Nome ed indirizzo dell'importatore (eventualmente).
6. Nome ed indirizzo del distributore (eventualmente).
7. Numero degli allegati forniti a corredo della domanda. Nel caso di domande « multi-stato » dovranno essere indicate le differenze rispetto alla pratica in base alla quale è stata concessa l'autorizzazione alla immissione in commercio nello Stato membro di origine.
8. Data e firma del richiedente.

Parte I B: *Riassunto delle caratteristiche del prodotto.*

1. Nome della specialità medicinale.
2. Composizione qualitativa e quantitativa, in termini di principi attivi e di costituenti dell'eccipiente, che risulta necessario conoscere ai fini di una corretta somministrazione del prodotto medicinale; qualora esistano, dovranno essere utilizzate le denominazioni comuni internazionali raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, od altrimenti il nome comune normalmente utilizzato o la denominazione chimica.
3. Forma farmaceutica (inclusa la via di somministrazione).
4. Proprietà farmacologiche e, se ed in quanto queste informazioni risultino utili per finalità terapeutiche, informazioni relative alla farmacocinetica.
5. Informazioni cliniche:
   - 5.1. Indicazioni terapeutiche.
   - 5.2. Controindicazioni.
   - 5.3. Effetti indesiderabili (frequenza e gravità).
   - 5.4. Precauzioni speciali da seguire nell'impiego.
   - 5.5. Impiego del farmaco durante la gravidanza e l'allattamento.
   - 5.6 Interazione con altri medicinali e interazioni di altro genere.
   - 5.7. Posologia e modalità di somministrazione per gli adulti e, ove necessario, per i bambini (e/o persone anziane).
   - 5.8. Surdosaggio (sintomi, procedura d'emergenza, antidoti).
   - 5.9 Avvertenze particolari.
   - 5.10. Effetti sulla capacità di guidare autoveicoli ed utilizzare macchinari.
6. Informazioni farmaceutiche:
   - 6.1. Incompatibilità (le più importanti).
   - 6.2. Periodo di validità, se necessario dopo ricostituzione del prodotto o dopo la prima apertura del recipiente.
   - 6.3. Precauzioni speciali per la conservazione.
   - 6.4. Natura e composizione del contenitore primario.
   - 6.5. Nome o ragione sociale e sede o domicilio fiscale del detentore dell'autorizzazione alla immissione in commercio.

Per le domande « multi-stato » dovranno essere messe in risalto (per esempio con un asterisco) eventuali differenze tra le informazioni di cui sopra e quelle approvate dallo Stato membro di origine della domanda.

Parte I C: *Relazioni degli esperti su:*

1. Documentazione chimica e farmaceutica.
2. Documentazione tossicologica e farmacologica.
3. Documentazione clinica.

Parte II: *Documentazione chimica e farmaceutica.*

Parte II A: *Composizione.*

1. Composizione della specialità medicinale.

| Denominazione dei componenti | Quantità | Norme di riferimento |
|---|---|---|
| — | — | — |
| Componenti attivi | | |
| Componenti d'altro genere | | |

2. Contenitore (breve descrizione).
3. Formulazione (i) impiegata (e) per la sperimentazione clinica.
4. Studio della formulazione galenica. Giustificazione della scelta della composizione, dei componenti e del contenitore, corredata, se necessario, da dati relativi alle fasi dello sviluppo galenico. Dovrà essere indicato ed opportunamente giustificato l'eventuale surdosaggio dei componenti attivi all'atto della fabbricazione.

Parte II B: *Procedimento di fabbricazione.*

1. Formula di fabbricazione (compresi i particolari relativi alle dimensioni del lotto).
2. Procedimento di fabbricazione (compresi i controlli in corso di fabbricazione).
3. Convalida del procedimento e dimostrazione che il procedimento di fabbricazione, a partire da materiali della qualità stabilita e con le attrezzature di produzione specificate, risulta adeguato e fornirà costantemente un prodotto della qualità richiesta).

Parte II C: *Controllo delle materie prime.*

1.1. Componenti attivi (specifiche e controlli di « routine »).

1.1.1. Componenti attivi descritti in una farmacopea.

1.1.2. Componenti attivi non descritti in una farmacopea.
Aspetto;
Saggi di identificazione;
Saggi sulle caratteristiche fisiche;
Saggi sulle caratteristiche chimiche;
Altri saggi;
Dosaggio, dosaggi.

1.2. Componenti attivi (dati scientifici).

1.2.1. Nomenclatura:

Denominazione comune internazionale;
(INN-International Non-proprietary Name);
Denominazione chimica;
Altre denominazioni;
Codice di laboratorio.

1.2.2. Descrizione:

Forma fisica;
Formula di struttura;
Formula molecolare;
Peso molecolare.

1.2.3. Fabbricazione:

Nome (i) ed indirizzo (i) del (dei) fabbricante (i);
Metodo di sintesi;
Descrizione del procedimento;
Solventi e reagenti;
Catalizzatori;
Purificazione finale.

1.2.4. Controllo di qualità nel corso della sintesi:

Materiali di partenza;
Controlli sui prodotti intermedi.

1.2.5. Sviluppo chimico del prodotto:

Dimostrazione della struttura chimica (metodo di sintesi, prodotti intermedi fondamentali, analisi elementare, spettro di massa, NMR (IR, UV, altri);
Potenziale isomerismo;
Caratteristiche fisico-chimiche (solubilità, caratteristiche fisiche, polimorfismo, valori del pKa e del pH, altri);
Sviluppo analitico del prodotto.

1.2.6. Impurezze:

Impurezze potenziali derivanti dal metodo di sintesi;
Impurezze potenziali derivanti dalla degradazione ed evidenziate esponendo il prodotto a condizioni ambientali sfavorevoli (calore, luce, acidi, basi, ecc.);
Metodi analitici e loro limiti di sensibilità;
Impurezze riscontrate.

1.2.7. Controllo del lotto:

Lotti esaminati (data di produzione, luogo di produzione, dimensioni del lotto ed impiego del lotto);
Risultati dei controlli;
Standard di riferimento (risultati dei controlli).

2.1. Altri componenti (specifiche e controlli di « routine »).

2.1.1. Componenti descritti in una farmacopea.

2.1.2. Componenti non descritti in una farmacopea:

Aspetto;
Saggi di identificazione;
Saggi sulle caratteristiche fisiche;
Altri saggi;
Dosaggio, dosaggi.

2.2. Altri componenti: se necessario fornire dati relativi, per esempio, ad eccipienti utilizzati per la prima volta in prodotti medicinali (cfr. II.C.1.2.).

3. Materiale di confezionamento:

Tipo di materiale;
Tipo di confezionamento;
Specifiche di qualità (controlli di « routine »);
Studi relativi alle fasi di sviluppo e convalida.

Parte II D: *Controlli sui prodotti intermedi* (se del caso).

Sarà opportuno operare una distinzione tra i controlli in corso di fabbricazione (parte II B) e i controlli sui prodotti intermedi.

Parte II E: *Prove di controllo sul prodotto finito.*

1. Caratteristiche generali, altri controlli di qualità resi necessari dalla natura del prodotto;
   descrizione e caratteristiche generali (dimensioni, forma, colore, odore e particolarità distintive);

2. Identificazione e determinazione quantitativa del principio o dei principi attivi ed altri controlli di qualità, con descrizione dei metodi utilizzati (compresi, se necessario ed in relazione alla natura del prodotto, metodi biologici e microbiologici).
   Saggi d'identificazione;
   Determinazione quantitativa dei componenti attivi;
   Controlli tecnico-farmaceutici, ad esempio: tasso di dissoluzione;
   Identificazione della sostanza colorante;
   Determinazione quantitativa delle sostanze conservanti, antimicrobiche o chimiche.

3. Convalida dei metodi utilizzati.

4. Analisi del lotto.

Parte II F: *Stabilità.*

1. Periodo di validità proposto (in relazione al tipo di recipiente ed alle precauzioni per la conservazione). Se necessario, indicare il periodo di validità dopo ricostituzione del prodotto o dopo che il contenitore è stato aperto per la prima volta.

2. Informazioni relative alla stabilità, compresa quella fisica, del prodotto finito:
   Numero di lotti controllati;
   Condizioni di conservazione;
   Metodi utilizzati;
   Descrizione dei contenitori;
   Metodi analitici (qualora siano diversi da quelli di cui alla parte II E) e relative specifiche;
   Risultati delle prove e loro interpretazione.

3. Prove di stabilità sul componente attivo (o sui componenti attivi):
   Numero di lotti controllati;
   Condizioni di conservazione;
   Metodi utilizzati;
   Descrizione dei contenitori;
   Metodi analitici;
   Risultati delle prove e loro interpretazione.

4. Convalida dei metodi utilizzati.

Parte II G: *Altre informazioni.*

Questa parte è destinata alle informazioni che non rientrano in nessuna delle parti precedenti, quali ad esempio i saggi analitici utilizzati negli studi sul metabolismo e sulla biodisponibilità.

Parte III: *Documentazione tossicologica e farmacologica.*

L'utilizzazione di documentazione a carattere bibliografico, secondo quanto disposto al punto 8 del secondo paragrafo dell'articolo 4 della direttiva del Consiglio 65/65/CEE (G.U. n. 22 del 9 febbraio 1965), dovrà essere giustificata dall'esperto.

Per ogni prova andranno fornite le seguenti informazioni:

1. Animali utilizzati (specie, ceppo, sesso, età, peso, ecc.);
2. Prodotto impiegato (numero del lotto, qualità, ecc.);
3. Condizioni sperimentali, comprese dieta e modalità d'allevamento;
4. Risultati.

Parte III A: *Tossicità acuta.*

Parte III B: *Tossicità per somministrazioni ripertute.*

B.1. Prove di tossicità subacuta.

B.2. Prove di tossicità cronica.

Parte III C: *Tossicità fetale e studio degli effetti sulla fertilità.*

C.1. Prove volte ad individuare eventuali effetti teratogeni (somministrazione durante il periodo dell'organogenesi).

C.2. Somministrazione prenatale e postnatale alla madre, volta a dimostrare eventuali effetti sugli stadi avanzati della gravidanza, sulla gestazione e sull'allattamento nonché eventuali effetti a carico tanto del comportamento quanto dello sviluppo della prole.

C.3. Studio degli effetti sulla fertilità.

Parte III D: *Potere mutageno.*

Parte III E: *Potere cancerogeno.*

Parte III F: *Farmacodinamica.*

F.1. Attività in funzione degli impieghi terapeutici proposti.

F.2. Altre azioni esaminate.

F.3. Interazioni.

Parte III G: *Farmacocinetica.*

G.1. Assorbimento.

G.2. Distribuzione in animali normali e gravidi.

G.3. Metabolismo.

G.4. Escrezione del composto e dei suoi metabiliti.

Parte III Q: *Altre informazioni.*

Questa parte è destinata ad eventuali informazioni che non rientrino in nessuna delle parti precedenti.

Parte IV: *Documentazione clinica.*

L'utilizzazione di documentazione a carattere bibliografico secondo quanto disposto al punto 8 del secondo paragrafo dell'articolo 4 della direttiva del Consiglio 65/65/CEE (G.U. n. 22 del 9 febbraio 1965) dovrà essere giustificata dall'esperto.

Parte IV A: *Farmacologia umana.*
(sia in volontari sani, che su pazienti e altri gruppi a rischio).

A.1. Farmacodinamica.

1.1. Azioni farmacologiche.

1.2. Meccanismi farmacodinamici alla base degli effetti terapeutici.

A.2. Farmacocinetica:

2.1. Assorbimento, compresa la biodisponibilità.

2.2. Distribuzione e legame con le proteine.

2.3. Metabolismo.

2.4. Escrezione.

2.5. Interazioni cinetiche.

Parte IV B: *Documentazione clinica.*

B.1. Prove singole e loro riassunto (efficacia e tolleranza, inclusi anche gli studi non ancora terminati):

1.1. Protocollo sperimentale della sperimentazione.

1.2. Rapporto finale od intermedio, completo di valutazioni statistiche e cliniche oltre che, se necessario, dei dati relativi ai singoli pazienti. La presentazione dei dati grezzi risulta necessaria soltanto quando ciò sia esplicitamente richiesto.

1.3. Riepilogo di tutte le prove.

1.4. Risultati particolareggiati dei controlli clinici e di laboratorio che permettano di stabilire facilmente la relazione con ogni paziente considerato.

B.2. Farmacovigilanza successiva all'immissione sul mercato.

2.1. Controllo di eventuali reazioni sfavorevoli e relativi rapporti di farmacovigilanza.

2.2. Numero di pazienti sottoposti alle prove.

B.3. Dati sperimentali, tanto pubblicati quanto non pubblicati, diversi da quelli di cui al punto B.1.

B.4. Conclusioni:

4.1. Effetti terapeutici.

4.2. Effetti secondari.

4.3. Interazioni.

4.4. Dipendenza dal farmaco.

4.5. Effetti sulla guida di un'autoveicolo.

4.6. Effetti sulla gravidanza, allattamento, età avanzata, infanzia, condizioni patologiche speciali (per esempio compromissione della funzione epatica e renale).

4.7. Posologia (intervalli di somministrazione, durata della terapia).

4.8. Surdosaggio ed intossicazione.

Parte IV D: *Altre informazioni.*

In questa parte andranno riportate le informazioni che non rientrano in nessuna delle parti precedenti.

Parte V: *Informazioni speciali.*

Parte V A: *Presentazione farmaceutica.*

1. Confezione.
2. Etichetta.
3. Foglietto illustrativo.

Parte V B: *Campioni.*
(se del caso, cfr. l'avviso ai richiedenti).
Elenco e descrizione dei campioni allegati alla domanda.

Parte V C: *Autorizzazione (i) alla produzione.*

Parte V B: *Autorizzazione (i) alla immissione in commercio.*

1. Autorizzazione alla immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro d'origine e riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato da tale Stato.
2. Copia delle autorizzazioni alla immissione in commercio rilasciate da altri Stati membri.
3. Elenco dei paesi terzi in cui è stata rilasciata un'autorizzazione alla immissione in commercio.

ALLEGATO II

## ELABORAZIONE DELLE RELAZIONI DEGLI ESPERTI PRESENTATE DAL RICHIEDENTE

### I. INTRODUZIONE

Conformemente a quanto disposto dall'articolo 2 della direttiva 75/319/CE la parte farmaceutica, quella tossico-farmacologica e quella clinica del fascicolo completo dovranno comprendere ciascuna una relazione di un esperto. Si fa notare che relazioni elaborate con cura agevolano sensibilmente il lavoro di valutazione del fascicolo svolto dalle competenti autorità e contribuiscono così ad un rapido disbrigo delle pratiche; è quindi opportuno dedicare particolare attenzione alla elaborazione di tali relazioni.

In queste note orientative è descritta la struttura delle relazioni e sono fornite alcune indicazioni in merito al loro contenuto.

### II. CONSIDERAZIONI D'INDOLE GENERALE

1. Per poter elaborare una relazione è di fondamentale importanza consultare «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea» (cfr. per le indicazioni bibliografiche, il cap. I dell'«Avviso». La struttura proposta, nel presente allegato segue l'ordine stabilito per le richieste d'autorizzazione alla immissione in commercio delle specialità medicinali descritto nell'allegato I.

2. La relazione degli esperti deve consistere in una redazione sinottica concisa e panoramica, breve, ed allo stesso tempo esauriente delle qualità del prodotto in questione e degli studi condotti sugli animali e sull'uomo. Detta relazione deve comprendere un commento critico dell'esperto che la redige; essa deve inoltre essere formulata così da consentire a chi la legga di arrivare ad avere un'idea chiara delle proprietà, della qualità, dei metodi di controllo proposti, della sicurezza, dell'efficacia, dei vantaggi e di eventuali rischi connessi con il prodotto.

3. Tutti i dati citati nella relazione dovranno fare preciso riferimento a sezioni o pagine della documentazione.

4. Dovranno essere riassunti tutti i dati significativi; a questo scopo risulta spesso utile una presentazione sotto forma di tabelle o di grafici. Al presente documento sono acclusi alcuni esempi di tabelle, ma all'occorrenza se ne potranno usare di altri tipi.

5. Ogni domanda dovrà contenere tre relazioni relative alle tre parti del fascicolo:

*a*) documentazione chimica e farmaceutica (di norma meno di 25 pagine);

*b*) documentazione tossicologica e farmacologica (di norma meno di 25 pagine);

*c*) documentazione clinica.

6. Ogni relazione deve recare la firma dell'esperto o degli esperti che l'hanno redatta, e l'indicazione del luogo e della data della stesura.

Ad essa dovranno essere accluse brevi informazioni riguardanti gli esperti che l'hanno redatta: nome, curriculum di studi ed attività professionale.

Dovrà essere dichiarato il legame professionale tra l'esperto ed il richiedente.

### III. RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE CHIMICA E FARMACEUTICA

Il rapporto dovrà constare delle seguenti sezioni:

1. Composizione;
2. Procedimento di fabbricazione;
3. Controllo delle materie prime:
   *a*) Componenti attivi;
   *b*) Altri componenti;
   *c*) Materiale di confezionamento;
4. Controllo sui prodotti intermedi;
5. Controllo sul prodotto finito;
6. Stabilità;
7. Varie;
8. Conclusioni;
9. Elenco dei riferimenti bibliografici;
10. Informazioni sul o sugli autori della relazione.

Al presente allegato sono acclusi esempi di moduli che possono essere utilizzati dagli esperti, qualora essi lo ritengano opportuno, come modello per le relazioni in questione. L'impiego di tali moduli rende più facile presentare i dati in modo chiaro ed ordinato; le singole sezioni dei moduli stessi possono venire adattata alle varie necessità ampliandole o restringendole.

I riferimenti di pagina indicati sui moduli dovranno riferirsi alla pagina ed alla colonna esatta del fascicolo completo, il richiedente dovrà lasciare in bianco la colonna riservata ai commenti.

1. *Composizione* (parte II A)

Si dovrà indicare la composizione quali-quantitativa del prodotto finito, descrivendo brevemente il contenitore (od i contenitori) nei quali verrà immesso sul mercato.

Qualora la composizione utilizzata per le prove cliniche risulti differente da quella scelta come definitiva, le differenze dovranno essere indicate discutendone il significato.

*Studio della formulazione galenica*

Si dovranno riassumere gli elementi fondamentali dello sviluppo galenico che hanno permesso di arrivare alla formulazione finale, indicando altresì tutti i dati analitici significativi relativi alle materie prime ed al prodotto finito.

Tale riassunto dovrà motivare la scelta dei componenti e del tipo di confezionamento.

2. *Procedimento di fabbricazione* (parte II B)

Si dovranno riassumere e valutare il procedimento di fabbricazione del prodotto finito, i controlli effettuati nel corso del processo produttivo e le particolari precauzioni di fabbricazione. Dovrà essere fornito un parere sugli studi di convalida del procedimento; l'esperto dovrà indicare come i dati cui si fa riferimento per la convalida del procedimento garantiscono la fabbricazione di un medicinale di qualità costante.

3. *Controllo delle materie prime* (parte II C)

*a*) componenti attivi;

*b*) altri componenti;

*c*) materiali di confezionamento.

Non risulta necessario un parere sul controllo analitico delle materie prime descritte in una farmacopea riconosciuta a meno che non siano stati condotti saggi analitici supplementari. Se il metodo di sintesi di una materia prima lascia intravedere la possibilità della presenza in essa di impurezze non descritte nella monografia pubblicata in una data farmacopea, i risultati analitici dovranno dimostrare che nelle fase di produzione, magazzinaggio ecc. non si sono formate impurezze che non possano essere rilevate con le suddette prove supplementari. Qualora le materie prime (incluse quelle dei contenitori) sono controllate conformemente a specifiche elaborate sul modello di una monografia riportata da una farmacopea, l'esperto dovrà indicare in che misura si sia sicuri dell'identità delle sostanze in questione.

Sulla base dei risultati ottenuti dai saggi di purezza il parere fornito dovrà mettere in evidenza che nel prodotto non è presente alcuna impurezza risultante, ad esempio, da metodi di fabbricazione o dal tipo di magazzinaggio, che non sia rilevabile con le metodiche analitiche adottate.

L'esperto dovrà fornire un riepilogo dei dati relativi alla convalida dei metodi analitici che ne dimostri la sensibilità, la precisione, la linearità ecc. Inoltre dovrà anche essere dimostrata la specificità dei metodi analitici utilizzati. Nel caso di nuovi principi attivi l'esperto dovrà riassumere gli studi che ne dimostrano le proprietà chimiche e fisiche, includendo eventuali commenti relativi al significato di tali proprietà in relazione alla biodisponibilità ed alle proprietà farmacocinetiche del preparato.

4. *Controllo sui prodotti intermedi* (parte II D)

5. *Controllo sul prodotto finito* (parte II E)

I metodi di controllo dei prodotti intermedi e del prodotto finito devono essere sempre oggetto di valutazione anche se sono riportati in una farmacopea o da essa derivati.

L'esperto deve riassumere i dati relativi alla convalida dei metodi analitici ed esprimere un parere in merito alle ragioni per le quali le prove proposte garantiscono che il prodotto finito fabbricato su scala industriale non differisce da quello descritto nella domanda d'autorizzazione alla immissione in commercio per quanto riguarda le proprietà fisiche chimiche, ed organolettiche, la composizione o le proprietà farmaceutiche.

6. *Stabilità* (parte II F)

Nel caso di composti nuovi si dovrà discutere il problema della eventuale degradazione del prodotto e della formazione di prodotti di degradazione.

Si dovrà indicare se il processo di degradazione si verifica nel corso del magazzinaggio o della fabbricazione del prodotto finito, quali sono le modalità di esecuzione dei controlli e quale il loro grado di affidabilità, ed infine quali sono i limiti di sensibilità dei metodi proposti. Si dovranno infine, precisare il periodo di validità del prodotto nonché le condizioni di conservazione più appropriate.

7. *Varie*

In questo paragrafo rientrano altre informazioni pertinenti che non sono riportate nei paragrafi precedenti.

8. *Conclusioni*

Dalle conclusioni dovrebbe in particolare risultare se la specialità medicinale in questione ha una qualità adeguata, e se i metodi di controllo proposti risultano aggiornati sulla base delle attuali conoscenze scientifiche e in grado di permettere una valutazione attendibile della qualità del prodotto.

9. *Elenco dei riferimenti bibliografici*

I riferimenti bibliografici devono essere completi, formulati conformemente a norme internazionali accettate e tali da coprire tutte le citazioni. I riferimenti devono essere numerati e ciascuno di essi dovrà risultare facilmente reperibile nella pratica della domanda in questione.

10. *Informazioni sugli esperti*

## IV. Relazione dell'esperto sulla documentazione tossicologica e farmacologica

Tale relazione dovrà comprendere le seguenti sezioni:

1. Introduzione;

2. Tossicità;

2a. Tossicità acuta;

2b. Tossicità per somministrazioni ripetute;

2c. Tossicità fetale e studio degli effetti sulla fertilità;

2d. Potere mutageno;

2e. Potere concerogeno;

3. Farmacodinamica;

4. Farmacocinetica;

5. Varie;

6. Conclusioni;

7. Elenco dei riferimenti bibliografici;

8. Informazioni sugli esperti.

1. *Introduzione*

2. *Tossicità* (parte III A - III E)

Per tutte le prove tossicologiche si dovranno fornire le ragioni in base alle quali si è operata la scelta delle specie animali, delle dosi, della via di somministrazione, della durata del trattamento/esperimento e del numero degli animali utilizzati, tenendo conto dei dati farmacocinetici/metabolici, degli effetti farmacodinamici connessi agli studi tossicologici, ed infine delle analogie tra le specie animali utilizzate e tra l'animale e l'uomo.

Gli studi tossicologici riguardanti lo stesso argomento devono avere una trattazione comune e devono poter stabilire quale valore abbia la loro estrapolazione all'uomo. Qualora si faccia ricorso a modelli sperimentali differenti dagli animali interi se ne dovrà dimostrare la validità.

Dovranno essere stabilite le popolazioni a rischio e la eventuale necessità di studi supplementari.

2.A. *Tossicità acuta* (parte III A)

Le prove relative alla tossicità acuta devono essere riassunte, eventualmente in forma tabulare, per ogni specie animale e via di somministrazione (un esempio di presentazione sotto forma di tabella figura negli allegati).

Devono essere descritti i sintomi tossici nonché ogni altra informazione pertinente (per esempio causa della morte). Le differenze riscontrate secondo la specie o il sesso devono essere dichiarate.

Deve essere fornita una valutazione dei seguenti punti:

danno locale nel punto di somministrazione, danni agli organi ed ai sistemi di organi;

decorso delle modificazioni comportamentali e morte;

interazione con altri componenti della specialità medicinale (associazioni fisse).

Devono essere valutate le relazioni dose/risposta; informazioni precise in merito alla dose letale non sono necessarie qualora possano essere valutate la dose massima non letale e/o la dose minima letale.

2.B. *Tossicità per somministrazioni ripetute* (parte III B)

Devono essere riassunti i dati per ogni specie, specificando la durata delle prove e la via di somministrazione. Per ogni studio devono essere precisati il dosaggio, il numero di animali assegnati ai vari livelli di dosaggio, il sesso degli animali e la frequenza con cui il farmaco è stato somministrato (un esempio di tabella per la presentazione dei dati figura negli allegati). I dosaggi scelti devono essere motivati, prestando particolare attenzione alla relazione tra durata della sperimentazione e dosi somministrate (farmacocinetica).

Devono essere indicati e valutati i parametri studiati, comprensivi degli esami di laboratorio e delle indagini patologiche, nonché eventuali altri dati ritenuti utili.

La valutazione degli effetti tossici deve tener conto del tempo di insorgenza, della dipendenza dalle dosi somministrate, della loro reversibilità od irreversibilità e delle possibili cause.

2.C. *Tossicità fetale e studio degli effetti sulla fertilità* (IIIC)

Per ogni specie animale e per ogni via di somministrazione devono essere riassunti i dati degli studi eseguiti per la rilevazione di eventuali effetti teratogenetici ed embriotossici, di tossicità perinatale e postnatale ed di eventuali effetti sulla fertilità.

Per ogni studio devono essere specificati il dosaggio, il numero di animali per livello di dose ed il periodo di somministrazione in rapporto alla gravidanza.

Si devono parimenti indicare i parametri studiati nonché le metodiche utilizzate per l'esame dei feti; inoltre devono essere descritte le reazioni di entrambi i genitori, nonché gli effetti del farmaco sul decorso della gravidanza, sul feto e sulla prole. Devono, infine, essere discussi i rischi inerenti all'impiego del medicamento nelle donne gravide.

2.D. *Potere mutageno* (parte III D)

Devono essere riassunti tutti gli studi relativi alla valutazione del potere mutageno.

Il potere mutageno deve essere discusso tenendo conto della struttura chimica del composto, delle sue modalità d'azione, della relazione con composti notoriamente mutageni e della farmacocinetica nell'uomo.

2.E. *Potere cancerogeno* (parte III E)

Devono essere riassunti i dati relativi agli studi di carcinogenicità, indicando le specie d'animali utilizzate, i dosaggi, la via di somministrazione, la durata delle prove, il numero ed il sesso degli animali. I risultati devono essere analizzati con metodi statistici.

Qualora si riscontri la presenza di tumori si dovrà fornire una indicazione sul loro tipo, sulla loro frequenza e sul momento in cui si sono manifestati, discutendone le possibili cause.

Ai fini della valutazione del potere concerogeno del farmaco si dovrà tener conto della struttura chimica del composto, della sua relazione strutturale con sostanze notoriamente concerogene, delle sue modalità d'azione (se possibile), degli studi di mutagenicità e carcinogenicità eseguiti su animali.

I dati epidemiologici o relativi a prove cliniche eventualmente disponibili dovranno essere oggetto di valutazione, parimenti al rischio stimato di carcinogenicità nell'uomo.

3. *Farmacodinamica* (parte III F)

Devono essere riassunti gli effetti farmacologici fondamentali e il meccanismo d'azione che si ritengono basilari per l'impiego terapeutico proposto per il farmaco, soprattutto per quanto concerne gli aspetti quantitativi. Si deve parimenti descrivere la relazione esistente tra dosi ed effetti.

Si deve anche tener conto degli studi riguardanti gli effetti farmacologici secondari del farmaco. I dati forniti devono essere discussi in relazione ai seguenti fattori:

effetti desiderati:

specie impiegate (ceppo, sesso) metodi d'allevamento, anestesia degli animali da esperimento, ecc;

meccanismo d'azione (se possibile):

azioni sistemiche, azioni sulle cellule e sulle strutture subcellulari ed azioni rilevate per via biochimica;

sicurezza:

indicazioni relative ad effetti indesiderati (per esempio interazioni, dipendenza, e possibilità d'intossicazione acuta).

4. *Farmacocinetica* (parte III G)

Gli studi relativi all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo ed all'escrezione devono essere riassunti tenendo conto di eventuali differenze esistenti tra le varie specie per quanto riguarda le vie di somministrazione e il dosaggio. Deve essere fatto un confronto con la cinetica nell'uomo e si dovrà discutere l'importanza della farmacocinetica in relazione agli studi tossicologici, esaminando anche le possibilità d'interazioni cinetiche.

Si dovrà fornire una spiegazione della scelta di modelli farmacocinetici e dei calcoli delle costanti farmacocinetiche. Qualora si sia fatto ricorso a calcoli statistici dovranno essere indicati i metodi utilizzati ed i motivi che ne giustificano l'impiego. Dovranno essere parimenti riassunti e discussi i dati riguardanti la biodisponibilità.

5. *Varie*

Questa sezione è destinata al riepilogo di studi che non rientrino in nessuna delle sezioni precedenti e riguardanti ad esempio eventuali effetti irritanti sui tessuti, sensibilizzazione, rischi di assuefazione o di dipendenza, effetti tossici specifici o confronti tra diverse forme di dosaggio.

6. *Conclusione*

Gli esperti devono dichiarare quali conclusioni si possono trarre dai risultati delle prove. Le osservazioni farmacologiche e tossicologiche devono essere discusse tenendo conto della letteratura scientifica pertinente al soggetto, dedicando particolare attenzione alle caratteristiche del farmaco in relazione a quelle di eventuali farmaci già noti ad esso affini. I dati tossicologici e farmacologici presentati in questa sezione dovranno, se possibile, essere valutati in rapporto all'uso clinico proposto per il composto in questione. Sulla base della documentazione preclinica, dovranno essere fornite valutazioni sia per quanto concerne l'efficacia che per quanto concerne i possibili rischi del suo impiego. I seguenti punti devono essere opportunamente considerati:

scelta delle dosi o concentrazioni efficaci;

giustificazioni della scelta delle specie, ad esempio in relazione alla cinetica ed al metabolismo;

valutazione di eventuali sintomi indicanti un possibile accumulo, tachifilassi, comparsa di dipendenza o di sintomi di astinenza;

valutazione dei dati farmacologici in relazione al trattamento d'intossicazioni acute (per esempio antidoti od altri provvedimenti specifici).

formale esposizione dei risultati implicante, in modo particolare, un esame critico dei metodi statistici impiegati;

carenze esistenti all'inizio delle prove, durante il loro svolgimento o alla loro conclusione;

criteri di determinazione del rischio, quali, ad esempio, un limitato spettro d'azione terapeutica;

risultati degli esperimenti sugli animali in relazione alle prove cliniche;

allevamento degli animali e norme di buona pratica di laboratorio.

7. *Elenco dei riferimenti bibliografici*

Tali riferimenti debbono essere completi e redatti in conformità delle norme internazionalmente accetate nonché includere tutta la letteratura citata.

Ciascun riferimento deve essere numerato e facilmente reperibile nel fascicolo allegato alla domanda.

8. *Informazioni sugli esperti*

V. RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE CLINICA

La relazione deve comprendere le seguenti sezioni:

1. Introduzione;
2. Farmacologia umana;
3. Documentazione clinica;
4. Varie;
5. Conclusioni;
6. Elenco dei riferimenti bibliografici;
7. Informazioni sugli esperti.

1. *Introduzione*

2. *Farmacologia* (parte IV A)

2.1. *Farmacodinamica*

Devono essere descritti gli effetti e, se possibile, anche il meccanismo d'azione del prodotto, importanti ai fini delle previste indicazioni terapeutiche. Deve essere indicata la durata dell'azione terapeutica e chiarita la relazione tra dose, concentrazione nel plasma, effetto e tempo. Devono parimentti essere valutati gli effetti a carico degli altri apparati nonché il problema della tollerabilità in generale.

La documentazione dovrà, tra l'altro, vertere su:

definizione di volontari sani e pazienti;

numero di soggetti;

gruppi d'età;

metodi di registrazione e valutazione;

meccanismo d'azione;

effetto o effetti desiderati;

effetto od effetti su diversi apparati organici;

possibili effetti collaterali;

relazione dose/risposta;

relazione tempo/effetto;

relazione dose/concentazione nel plasma;

dosaggio e posologia ottimali;

metodi statistici.

2.2. *Farmacocinetica*

Deve essere fornito un riassunto del profilo farmacocinetico del farmaco, adeguatamente corredato di grafici e tabelle.

Tale documentazione dovrà trattare tra l'altro i seguenti punti:

scopi dello studio;

metodi;

numero di soggetti;

gruppi d'età;

volontari sani o pazienti;

disegno sperimentale;

dosaggi e modalità di somministrazione;

variabilità tra soggetti.

La relazione deve tra l'altro comprendere: tasso e grado di assorbimento, distribuzione, legame con le proteine, metabolismo (incluso ogni risultato relativo a: possibilità di polimorfismo genetico; se possibile, alla presenza di metaboliti attivi ed inattivi; alle caratteristiche del processo d'eliminazione - per esempio eliminazione completa dall'organismo e emitiva del prodotto; alle vie di escrezione compresi i metabolitici). Quando ciò risulti opportuno si dovranno fornire informazioni riguardanti persone anziane, bambini, pazienti con funzione renale e/o epatica compromessa ed altri gruppi ed altro rischio: Per i farmaci destinati ad un impiego cronico dovranno essere fornite informazioni in merito alla cinetica allo stato stazionario. Qualora si sospettino interazioni cinetiche queste andranno chiarite; si dovranno inoltre porre opportunamente in risalto le differenze tra le caratteristiche farmacocinetiche del prodotto nell'uomo e negli animali.

2.3. *Interazioni*

Deve essere specificato se esistono interazioni tra il farmaco in questione ed altri farmaci che è probabile vengano somministrati contemporaneamente.

3. *Documentazione clinica* (parte IV B)

3.1. *Effetto terapeutico*

Scopo principale della documentazione clinica è dimostrare l'effetto terapeutico della specialità medicinale in questione, se necessario confrontandola con terapie già esistenti. La relazione dell'esperto dovrà tenere conto di questo fatto: i dati e le valutazioni motivate devono fornire una chiara immagine del farmaco sotto il profilo delle caratteristiche terapeutiche, dell'efficacia e della tollerabilità.

Si deve fornire un riassunto di tutte le prove cliniche sotto forma di tabella contenente gli elementi di rilievo di tali prove, quali ad esempio: il titolo dello studio, il paese in cui è stato condotto, il tipo ed il numero di pazienti, la posologia e la via di somministrazione, la durata del trattamento, la diagnosi e l'eventuale farmaco di riferimento (un esempio figura negli allegati).

Le prove più significative devono essere riassunte singolarmente (un esempio di tabella per la presentazione dei dati viene fornito negli allegati).

Particolare risalto deve essere dato alla presentazione dei dati (fase II) che forniscano una prova inequivocabile dell'efficacia del farmaco ed una giustificazione delle posologie proposte ai fini terapeutici. Deve essere descritta la relazione tra efficacia e dosaggio e/o durata di trattamento e/o particolari popolazioni di pazienti. Qualora il trattamento con il prodotto in questione possa venire migliorato grazie a controlli della concentrazione nel plasma, dovrà essere inclusa una documentazione relativa alla valutazione della curva plasmatica del prodotto.

Qualora si sia fatto ricorso a formulazioni differenti e/o diverse vie di somministrazione dalle tabelle, dovrà risultare il numero di pazienti sottoposti alle varie formulazioni e vie di somministrazione.

Dovrà essere fornito un riassunto di tutti i risultati (risultati terapeutici, effetti collaterali osservati, interazioni osservate, ecc.).

Per ogni indicazione si dovranno fornire prove dell'efficacia ai dosaggi proposti. Si dovranno specificare i criteri, obiettivi e soggettivi, seguiti per stabilire l'efficacia (per esempio: diminuzione della pressione sanguigna, ridotte esigenze di analgesia).

Devono essere forniti i dati relativi alle prove che hanno fornito risultati positivi ed a quelle che invece hanno avuto esito negativo, fornendo le opportune giustificazioni.

Dovrà essere indicato il numero di soggetti per i quali si è avuta una interruzione della sperimentazione fornendo le ragioni di questo fatto.

Si dovranno descrivere gli effetti, sia previsti che non previsti, alle dosi terapeutiche e non (qualora siano disponibili informazioni su queste ultime), specificando le controindicazioni e confrontando tali dati con quelli relativi ad altri farmaci dotati di effetti analoghi.

Per i farmaci destinati a venir somministrati per lunghi periodi si dovrà prestare attenzione al problema dell'efficacia a lungo termine. Per quanto riguarda i prodotti di associazione a percentuali fisse è di fondamentale importanza accludere una documentazione commentata che dimostri il valore terapeutico del farmaco raffrontandolo a quello dei singoli componenti somministrati separatamente a dosi terapeutiche. Le percentuali di dosaggio dei singoli componenti dovranno essere motivate, e si dovrà fornire una valutazione esauriente dei vantaggi terapeutici di un tale prodotto.

Qualora vengano considerate significative sotto il profilo clinico, eventuali incompatibilità chimiche (relative ad esempio ad altri farmaci e/o soluzioni) dovranno essere valutate in senso critico.

3.2. *Effetti collaterali, tollerabilità ed interazioni*

La documentazione relativa agli effetti collaterali (incluse alterazioni cliniche e di laboratorio) dovrà essere esauriente ed includere una documentazione dell'importanza e del profilo di tali reazioni. Si dovranno indicare il numero di pazienti studiati, le posologie seguite (specificando la durata del trattamento) ed i metodi di valutazione.

Qualora si riscontri che le reazioni indesiderate danno luogo a manifestazioni differenti nel trattamento di affezioni diverse, tale fatto andrà posto in risalto. La frequenza della comparsa di effetti collaterali dovrà essere descritta e confrontata con quella dei farmaci di riferimento.

Allorché il prodotto sia già commercializzato in alcuni paesi si dovranno riferire le reazioni indesiderate riscontrate ed i dati relativi al consumo di tale prodotto nei paesi in questione.

Si dovranno altresì considerare tutti i seguenti elementi: interazioni, reazioni ed effetti tossici dovuti a surdosaggio, potenziale dipendenza dal farmaco, fenomeni di recidiva dovuti all'interruzione della terapia, possibilità d'impiego nel corso della gravidanza e dell'allattamento e possibile influenza su determinati tipi di prestazione (per esempio la guida di una vettura).

4. *Varie*

Tale sezione è destinata alle informazioni che non rientrano in nessuna delle sezioni precedenti.

5. *Conclusioni*

In tale capitolo si dovranno discutere i seguenti punti:

*a*) giustificazione dell'impiego del prodotto (specialmente nel caso di associazioni fisse e di nuove forme farmaceutiche);

*b*) efficacia;

*c*) aspetti attinenti alla sicurezza (per esempio effetti collaterali controindicazioni, interazioni, avvertenze e precauzioni);

*d*) posologia proposta (spettro d'azione, frequenza, età, sesso, durata della terapia, ecc.);

*e*) rapporto tra vantaggi e rischi del nuovo prodotto, valutato tenendo conto dei risultati delle prove farmacologiche e tossicologiche.

6. *Elenco dei riferimenti bibliografici*

Tali riferimenti devono essere completi, formulati conformemente a norme internazionali accettate e tali da coprire tutte le citazioni.

I riferimenti devono essere numerati e ciascuno di essi dovrà risultare facilmente reperibile nella pratica della domanda in questione.

7. *Informazioni sugli esperti*

MODULO 2)

**Parte II A** **FORMA FARMACEUTICA**

| Studio della formulazione galenica: **pag.** | **Commenti** |
| --- | --- |
| | |

MODULO 4)

**Parte II B** **FORMA FARMACEUTICA**

| Convalida del procedimento: **pag.** | Commenti |
| --- | --- |
| | |

**MODULO 5)**

Parte **II C** CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

| II C 1.1: Componenti attivi (controlli di routine) | Commenti |
| --- | --- |
| a) *Componenti attivi descritti in una farmacopea* | |
| b) *Componenti attivi non descritti in una farmacopea* | |
| SPECIFICHE E METODI DI CONTROLLO | |
| Aspetto: pag. | |
| Saggi di identificazione: pag. | |
| Saggi sulle caratteristiche fisiche: pag. | |
| Saggi sulle caratteristiche chimiche: pag. | |
| Altri saggi: pag. | |
| Dosaggio (i): pag. | |

MODULO 6)

**Parte II C** CONTROLLO DEI MATERIALI DI PARTENZA

II C 1.2.: Componenti attivi (dati)

Componente attivo

| 1. DENOMINAZIONE: pag. | | Commenti |
|---|---|---|
| Codice di laboratorio | D.C. it. | |
| | | |
| D.C.I. | | |
| | | |
| Denominazione chimica | | |
| | | |
| Altre denominazioni | | |
| | | |
| 2. DESCRIZIONE: pag. | | |
| Forma fisica | | |
| | | |
| Formula di struttura | | |
| | | |
| Peso molecolare | Formula molecolare | |
| | | |

MODULO 7)

Parte **II C** CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

II C 1.2.: Componenti attivi (dati scientifici)

| 3. FABBRICAZIONE | Commenti |
|---|---|
| Metodo di sintesi: pag. | |
| | |
| Descrizione del procedimento: pag. | |
| | |
| Solventi e reagenti | |
| | |
| Catalizzatori | |
| | |
| Purificazione finale | |
| | |
| 4. Controllo di qualità nel corso della sintesi: pag. | |

| Materie prime | Specifiche |
|---|---|
| | |
| **Controlli sui prodotti intermedi** | **Metodi di controllo utilizzati** |
| | |

MODULO 8)

Parte II C — CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

II C 1.2.: Componenti attivi (dati scientifici)

| 5. Sviluppo chimico | Commenti |
| --- | --- |
| Dimostrazione della struttura chimica: pag. | |
| Metodo di sintesi | |
| Prodotti intermedi fondamentali | |
| Analisi elementare | |
| MS | |
| NMR | |
| IR | |
| UV | |
| Altri metodi | |
| Isomerismo potenziale: pag. | |
| Atomi di carbonio asimmetrici | |
| Potere rotatorio | |
| Isomeria cis-trans | |
| Isomeria treo-eritro | |
| Altre forme di isomeria | |
| Descrizione delle caratteristiche fisico-chimiche: pag. | |
| Solubilità | |
| Caratteristiche fisiche | |
| Poliformismo | |
| Valori del pH e del pKa | |
| Altre caratteristiche | |
| Sviluppo analitico del prodotto | |

MODULO 10)

Parte II C — CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

II C 1.2.: Componenti attivi (dati scientifici)

| 7. ANALISI DEI LOTTI | Commenti |
| --- | --- |
| Lotti esaminati: pag. | |
| Data (e) di produzione:<br>Luogo (ghi) di produzione:<br>Dimensioni e numero dei lotti:<br>Impiego dei lotti:<br>Risultati: pag.<br>Numero dei lotti | |
| *Aspetto*:<br>*Saggi di identificazione*:<br>*Saggi sulle caratteristiche fisiche*:<br>*Saggi sulle caratteristiche chimiche*:<br>*Altri saggi*:<br>*Dosaggi*: | |
| Standard di riferimento: pag. | |
| *Aspetto*:<br>*Saggi di identificazione*:<br>*Saggi sulle caratteristiche fisiche*:<br>*Saggi sulle caratteristiche chimiche*:<br>*Altri saggi*:<br>*Dosaggi*: | |

MODULO 13)

Parte II E FORMA FARMACEUTICA

| Controlli sul prodotto finito<br>Convalida delle metodiche analitiche utilizzate: pag. | Commenti |
| --- | --- |
| | |

MODULO 14)

Parte **II F** **STABILITA'**

Informazioni sulla stabilità del prodotto finito: **pag.**

*Numero di lotti analizzati:*

*Condizioni di conservazione:*

*Descrizione dei contenitori:*

Risultati delle prove:

Metodi analitici impiegati (se diversi da quelli della **Parte II E):**

Periodo di validità proposto e modalità di conservazione

***Commenti***

## VII. MODULISTICA PER LA RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE TOSSICO-FARMACOLOGICA E CLINICA

TABELLA

RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE TOSSICO-FARMACOLOGICA

Parte III A: *Tossicità acuta*

| Specie e ceppo | Numero di animali e sesso/gruppo | Via di somministrazione | Formulazione e dosaggio | Numero dei decessi e periodo di osservazione | Dose letale approssimativa e metodo di calcolo | Sintomi | Volume e pagina |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |

TABELLA

RELAZIONE DELL'ESPERTO SULLA DOCUMENTAZIONE CLINICA

*Riepilogo dei rapporti sulle prove cliniche*

**Ditta:** .................................................. Denominazione della specialità medicinale ..................................................

| **Ricerche sperimentali** | **Volume pagina** | Disegno sperimentale | Numero di pazienti | Posologia e via di somministrazione | *Durata* della terapia | Diagnosi | Farmaco di riferimento | *Criteri* | Reazioni *indesi-derate* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | |

TABELLA

*Riepilogo di relazione su prove cliniche*

| | |
|---|---|
| Denominazione della ditta | |
| Denominazione della specialità medicinale | |
| Titolo dello studio | |
| Ricercatori | |
| Sede della sperimentazione | |
| Durata della sperimentazione | |
| Pubblicazione | |
| Scopo della sperimentazione | |
| Tipo di sperimentazione clinica | |
| Disegno sperimentale | |
| Numero di pazienti | |
| Diagnosi | |
| Forma farmaceutica, via di somministrazione, posologia | |
| Durata della terapia | |
| Farmaco di riferimento, posologia | |
| Volume e pagina della domanda | |

Riepilogo

**(110)**

GIUSEPPE MARZIALE, *direttore*

DINO EGIDIO MARTINA, *redattore*
FRANCESCO NOCITA, *vice redattore*

(7651013/8) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

(c. m. 411200860400)

**L. 1.800**